

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° 1409

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

D~~o~~cteur Gérard DEFOULOUNOUX

né le 1 février 1916 à Roumazières (Charente)

CONTRIBUTION A L'ETUDE

du

TRAITEMENT DES PNEUMOCOCCIES

par un nouvel agent chimiothérapique

l' α (P.Amino-Phénil-Sulfamido) Pyridine

Président : M. TANON professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, Rue de l'Ecole de Médecine, 23

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Gérard DEFOULOUNOUX

Né le 1^{er} Février 1916, à Roumazières (Charente)

CONTRIBUTION A L'ETUDE

du

TRAITEMENT DES PNEUMOCOCCIES

par un nouvel agent chimiothérapique

l' α (P.Amino-Phénil-Sulfamido) Pyridine

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, Rue de l'Ecole de Médecine, 23

1939

LE DOYEN TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL- LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNéo.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthodépée	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

MELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale
 BERNARD (E.) .. Pathologie médicale
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale
 COSTE Pathologie médicale
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D' ALLAINES .. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES .. Pathologie médicale
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale
 LAVIER Parasitologie
 LELONG Pathologie médicale
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI . Neurologie et Psychiâtrie.
 MÈNÉGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale
 MOREAU Pathologie médicale
 MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale
 PETIT-DUTAILL IS... Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIEDELIÈVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH ... Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 HEITZ-BOYER .. Pathologie chirurgicale.
 QUENIOT Obstétrique.

MM.

LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale
 LE LORIER Obstétrique.
 NEVEU - LEMAIRE... Parasitologie.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.
ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
DONZELOT.
DUVOIR.
LIAN.
PASTEUR-
VALLERY-RADOT
SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
BASSET.
BROCC.
CADENAT.
GATELLIER.
MOURE.
QUENU.
VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.
ÉCALLE.
METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE

A MA MERE

A MON FRERE

A MES AMIS

A mon Président de Thèse,
Monsieur le Professeur TANON,
Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine
de Paris,
Conseiller Technique du Ministre de la Santé Publique,
Inspecteur Général des Services Techniques
à la Préfecture de Police,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur,

*Qui nous a fait le grand hon-
neur d'accepter la présidence
de cette thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de nos remercie-
ments.*

A mon Maître,
Monsieur le Docteur André LABESSE,
Lauréat de la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin suppléant de l'Hôpital Général de Limoges.

*Avec mes respectueux remer-
ciements et ma profonde recon-
naissance pour m'avoir guidé et
conseillé dans ce travail d'expé-
rimentation clinique que j'ai
accompli sous sa haute directive.*

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE
ET DES HOSPICES DE LIMOGES

A TOUS MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

*En hommage de respectueuse
gratitude pour leur précieux en-
seignement.*

**Contribution à l'étude du traitement
des pneumococcies
par un nouvel agent chimiothérapique**

I

INTRODUCTION

Nous tenons à exprimer ici toute notre gratitude à notre Maître, le Docteur André Labesse, Lauréat de la Faculté de Paris et Médecin suppléant à l'Hôpital Général de Limoges.

C'est sur ses conseils que nous avons entrepris ce travail et c'est grâce à sa bienveillante sollicitude que nous avons pu tenter ces expérimentations thérapeutiques.

Nous avons réuni les observations qui nous ont paru être les plus caractéristiques. Les unes proviennent des Asiles dépendant de l'Hôpital Général de Limoges et confiées au Docteur Labesse, les autres viennent du Service de Médecine Générale de notre Maître.

Nous avons consulté les articles et ouvrages trai-

tant ce sujet et nous sommes heureux de pouvoir apporter notre modeste contribution au progrès du sujet qui a bouleversé la thérapeutique moderne, la chimiothérapie et ses applications.

Pour la clarté du sujet, nous ferons précéder l'énumération de nos observations par quelques notions d'historique et de chimie sur la chimiothérapie, et nous montrerons comment on est arrivé peu à peu à la découverte de l' α (P. amino-phényl-sulfamido) pyridine et ce qu'il est, du point de vue purement chimique. Nous indiquerons également les premiers résultats signalés par les auteurs, les incidents à craindre, la présentation et la posologie moyenne optima.

II

NOTIONS D'HISTORIQUE ET DE CHIMIE

La première grande victoire de la chimiothérapie a été remportée par Ehrlich, aux alentours de 1905, avec le 606, puis un peu plus tard avec le 914.

Non seulement Ehrlich dota l'humanité de sa grande arme contre la syphilis, maladie aujourd'hui, et grâce à lui, en voie de régression, mais il donna en même temps à la médecine une méthode de recherche dont la fécondité est loin d'être épuisée, et vient encore de servir de guide dans une nouvelle conquête.

Depuis les travaux de M. Domagk, avec Klarer et Mietzsch, sur la sulfamido-chrysoïdine et surtout ceux de M. Fourneau et ses collaborateurs : Tréfouel, Nitti et Bovel, sur la para-amino-phényl-sulfamide, la chimiothérapie antibactérienne s'est enrichie de nombreux corps qui ont été proposés pour l'utilisation clinique.

La complexité croissante de la question nous oblige à rappeler rapidement les caractères distinctifs des principaux corps proposés.

Les premiers produits signalés en 1935 pour leur action antistreptococcique furent des colorants azoïques caractérisés par la présence dans leur formule du symbole $\text{— N} = \text{N —}$; le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine de M. Domagk répond, par exemple, à la formule :



Peu après, M. Fourneau et ses collaborateurs furent amenés à penser que l'action thérapeutique était indépendante de l'action colorante. La sulfamido-chrysoïdine n'aurait agi que par libération dans l'organisme de para-amino-phényl-sulfamide. Ce dernier corps, ou 1162 F, a pour formule :



C'est un corps blanc, soluble à 0,8% dans l'eau à la température ordinaire, qui a servi de point de départ pour la préparation de nombreux dérivés.

On s'aperçut que la toxicité du 1162 F pourrait être diminuée (Goissedet, Despois, Gailliot, Mayer et Halpern) en substituant la fonction amine libre par diverses chaînes carbonées. C'est ainsi qu'on obtint le 46 RP., qui répond à la formule suivante :



Le 46 RP. est un corps très peu soluble dans la plupart des solvants. Son action est surtout antistreptococcique et anticolibacillaire, et elle se signale par sa très faible toxicité.

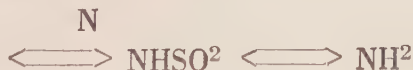
M. Buttle et ses collaborateurs d'une part, M. Fourneau et ses collaborateurs de l'autre, observèrent ensuite que des corps dépourvus de la fonction sulfamide ($\text{SO}^2 \text{NH}^2$) pouvaient être également actifs; c'est ainsi qu'on reconnut, en particulier, l'activité des sulfones.

Le 1399 F appartient à ce groupe de corps. Il répond à la formule suivante :



C'est une substance blanche très peu soluble dans la plupart des solvants et qui a une action nette sur le streptocoque, le pneumocoque et le gonocoque.

Cette découverte n'arrête d'ailleurs pas les recherches sur les composés sulfamidés et l'on vient d'obtenir (Ewins et Phillips) des produits très intéressants en préparant des amides de l'acide para-amino-benzène-sulfonique dérivant non de l'ammoniaque, mais d'amines organiques (aminopyridine en particulier). A ce groupe appartient le corps 693, qui répond à la formule suivante :



Le 693 est un produit blanc qui fond à 192°. L'eau à la température ordinaire n'en dissout guère que 1/1.000°. La fonction amine libre du 693 permet de recourir à la diazotation pour la recherche du corps dans l'urine, le sang ou le liquide céphalo-rachidien.

Le 693 est un antibactérien polyvalent; comme ses devanciers, il est actif contre le streptocoque, le ménin-gocoque, le colibacille; en outre, il semble doué de précieuses qualités antistaphylococciques, mais ce qui lui donne sa physionomie particulière, c'est la netteté de sa puissance thérapeutique dans les affections à pneumocoque et à gonocoque. Ceci joint à la rareté des incidents imputables à ce nouveau produit, légitime son introduction dans un arsenal thérapeutique pourtant déjà bien fourni.

Dans les infections expérimentales, il semble que l'activité pharmacodynamique du 693 s'exerce sous la forme d'une fragmentation, voire même d'une élimination, de la capsule de certains germes (Whitby, Fleming, Telling et Oliver). D'autre part, Fleming a observé que le 693 empêche *in vitro* le développement du pneumocoque et du streptocoque hémolytique dans le sang humain à des concentrations de l'ordre de celles que l'on obtient en clinique. En étudiant cette action sur des milieux de culture contenant du sang sans leucocytes ou du sang total, l'action bactériostatique s'effectuait mieux en présence de leucocytes. D'autre

part, en utilisant un sang rendu immun par addition de sérum spécifique, l'effet du médicament est augmenté.

La toxicité du 693 a été montrée extrêmement faible par les expériences de laboratoire : on peut en donner, sans que les animaux présentent de troubles, des doses supérieures à 200 mgr. par 20 gr. chez la souris (R. Mayer), à 3 gr. par kgr. chez le lapin, des doses supérieures à 1 gr. répétées pendant sept jours chez le chien et le chat (L. E. H. Whitby). Les expériences de R. Wien ont montré que la toxicité du 693 chez la souris et le rat était le quart de celle de la sulfamide.

« L'administration journalière de 0,5 mgr. par gr. à des rats pendant deux semaines, n'a eu aucun effet sur le sang ou l'urine; de même des doses de 1 gr. administrées chaque jour pendant sept jours à des chats et à des chiens semblent n'avoir aucun effet sur le sang, les urines et l'état général.

« Une dose journalière de 4 mgr. par gramme (seize fois la dose minima active dans l'infection expérimentale de la souris) donnée pendant deux semaines à le même effet sur la croissance des jeunes rats que celui produit par 1 mgr. par gramme de sulfamide. Une dose de 1 mgr. par gramme de 693 ne détermine aucune modification sur la croissance qui puisse être retenue.

« La sulfamide donnée à la dose journalière de 1 mgr. 5 par gr. pendant deux semaines déclenche une large augmentation de l'excrétion de la porphyrine urinaire en même temps qu'une diminution du nombre des globules rouges et des dépôts d'hémosidérine dans la rate. Le 693 donné à doses deux à quatre fois plus importantes n'a pareil effet sur le système hémato-poïétique ou sur le métabolisme du pigment. »

Presque aussitôt après l'administration, le 693 peut être retrouvé dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien; l'élimination se fait principalement par les voies urinaires; cette élimination est rapide, ce qui conduit à donner le 693 par prises fractionnées au cours de la journée (toutes les quatre heures).

On peut facilement caractériser la présence du 693 dans l'urine, grâce à l'apparition d'un colorant azoïque rouge après diazotation et copulation avec la diméthyl — α naphtyl amine ou le β naphtol,

Si on hydrolyse l'urine par l'acide chlorhydrique normal (chauffer 5 cm³ d'urine avec 5 cm³ de H Cl N pendant une demi-heure, au bain-marie bouillant, refroidir, filtrer, étendre à 50 cm³ avec de l'eau, prendre 2 cm³ pour faire la réaction sans rajouter de l'H Cl N/10), on voit que la coloration, pour une même quantité d'urine, est deux fois plus intense. L'hydrolyse a donc libéré un produit conjugué.

Les mêmes réactions peuvent être utilisées pour la caractérisation du 693 dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien, en prenant soin d'opérer sur le filtrat obtenu après défécation à l'acide trichloracétique (1 vol. sang, 2 vol. eau, 1 vol. acide trichloracétique à 20 %). Filtrer et faire la réaction sur 1 cm³ du filtrat.

Le 693 est présenté en comprimés dosés à 0 gr. 50. Ces comprimés se délitent facilement dans l'eau, et ils sont parfaitement tolérés par l'organisme. En effet, l'énorme extension prise par la thérapeutique antibactérienne récente a permis de constater que ces produits, comme tous les médicaments de grande activité, possèdent des actions secondaires sur l'organisme, et il est important de connaître quels sont les incidents observables avec le 693.

Le 693 peut déterminer des incidents de même nature que ceux qui ont été observés avec la para-amino-phényl-sulfamide en les corps voisins : éruptions biotropiques, céphalée, asthénie, troubles digestifs, cyanose; mais ces incidents, bénins en général, sont, avec le 693, très rares, et il n'en a pas été noté, jusqu'ici, de sérieux, malgré une utilisation déjà étendue.

La céphalée avec vertige et asthénie est possible mais rare; la cyanose exceptionnelle, les troubles digestifs sont plus souvent rencontrés, mais ils ne paraissent d'aucune gravité; parfois cependant, il y a des vomissements qui obligent à cesser ou à diminuer

les doses de médicament. L'administration simultanée de bicarbonate de soude ou de citrate calme souvent ces troubles et permet la continuation du traitement.

Les examens du sang n'ont guère montré de modifications; il ne semble pas, aux doses courantes, que le produit soit toxique pour le rein ou le foie.

MM. Lloyd, Erskine et Johnson, sur 36 malades, ont noté : une éruption (malade ayant déjà présenté de semblables phénomènes avec le 1162 F) ; 4 fois des troubles digestifs et 4 fois de la céphalée avec vertige et asthénie. Un de ces malades présentait une cyanose douteuse et les examens du sang ont montré 4 fois une légère diminution de granulocytes.

M. Durel, chez 25 malades ayant reçu comme dose initiale au moins 3 gr. de produit, note une éruption, 3 fois de la céphalée, 3 fois des troubles digestifs, 1 fois une sensation de fourmillement, passagère dans les mains et dans les jambes. Cet auteur a quelquefois constaté une chute légère des polynucléaires, mais toujours chez les malades qui avaient une leucocytose. Il ne s'agissait donc pas de neutropénie. L'examen spectroscopique a révélé chez un malade la présence très faible de méthémoglobine.

MM. Evans et Gaisford, sur 100 malades atteints de pneumonie, ne trouvèrent pas de modification de granulocytes.

Pour notre part, nous avons observé parfois une légère cyanose des lèvres, un peu de céphalée ou alors de l'anorexie. C'est ce dernier symptôme que nous avons eu le plus souvent l'occasion de constater, mais il a toujours cessé à l'arrêt du médicament ou même seulement à la diminution des doses.

Les indications cliniques des antibactériens, comme le 693, sont très difficiles à limiter, car ces corps sont actifs vis-à-vis de germes nombreux et divers. Nous nous bornerons cependant volontairement à ne considérer que son indication dans les pneumococcies, et ceci à seule fin de ne pas trop nous éloigner de notre sujet.

Evans et Gaisford, M. Telling et A. Oliver, Christie, ont utilisé le 693 dans les pneumococcies. La très belle étude d'Evans et Gaisford mérite spécialement d'être retenue; ces auteurs ont employé le produit chez 100 malades atteints de pneumonie, en même temps qu'ils observaient l'évolution de la maladie chez 100 sujets « témoins » traités par les soins classiques. Il s'agissait de malades de 8 à 68 ans et, le plus souvent, de pneumocoques du type I.

La posologie à laquelle s'arrêtèrent ces auteurs est la suivante :

Dès l'arrivée, 2 gr., puis 1 gr. toutes les quatre heures, sauf la nuit si le malade dort; ceci pendant les trois premiers jours; les jours suivants, les doses sont

diminuées et l'on arrive ainsi à un total de 25 gr. par malade. Parfois même, pendant les premières 24 heures, la dose journalière a été de 9 gr. : à de telles doses, il peut exister de la cyanose, mais l'action sur la température, les symptômes pathologiques, particulièrement le délire, fut très rapide. Le tableau ci-contre rend compte de la mortalité en fonction de l'âge chez les sujets traités et chez les témoins.

CAS TRAITÉS PAR LE 693

Age	Nombre de cas	Mortalité
8 à 19 ans.....	31	1
20 à 29 ans.....	20	0
30 à 39 ans.....	18	1
40 à 49 ans.....	13	2
50 à 59 ans.....	13	3
60 ans et plus.	5	1
	100	8

CAS TÉMOINS

Age	Nombre de cas	Mortalité
8 à 19 ans.....	25	1
20 à 29 ans.....	19	5
30 à 39 ans.....	24	5
40 à 49 ans.....	22	9
50 à 59 ans.....	6	4
60 ans et plus.	4	3
	100	27

On voit que la mortalité a été environ trois fois et demie moins forte chez les sujets recevant du 693 que chez les malades non traités par ce corps.

Bien que la pneumonie franche lobaire aiguë soit une maladie cyclique, il fut possible de raccourcir notablement la durée de la période fébrile, comme le montre le tableau suivant :

Jour de la défervescence	Sujets traités par le 693	Témoins
Premier.	0	0
Deuxième.	1	1
Troisième.	11	2
Quatrième.	18	6
Cinquième	14	11
Sixième	11	9
Septième.	14	13
Huitième.	4	6
Neuvième.	8	7
Jours suivants.	11	17
Cas mortels.	8	27

Les mêmes auteurs ont étudié l'action du 693 dans la broncho-pneumonie infantile, les doses furent environ le quart de l'adulte. Sur 40 cas de broncho-pneumonie, il n'y a eu que deux décès (chez deux enfants ayant également une péritonite à pneumocoque). Outre cette première série de cas, Telling et Oliver rapportent une observation particulièrement suggestive d'un malade de 65 ans atteint de pneumonie avec « collapsus » de tout le lobe gauche du poumon, qui guérit en six jours (1 à 3 gr. par jour).

Un schéma posologique valable pour tous les cas est impossible à donner en raison de la diversité des indications des antibactériens. Il est bien évident qu'un érysipèle ne saurait être traité avec les mêmes doses qu'une pneumonie grave. On peut cependant indiquer en gros, comme doses moyennes des premiers jours :

Chez l'adulte :

Cas sérieux: 5 gr. sous surveillance clinique et hématologique;

Cas courants: 3 grammes.

Chez l'enfant et le nourrisson :

Réduire les doses en fonction du poids.

Il est indiqué de suivre une posologie dégressive en utilisant les doses les plus fortes les premiers jours, pour diminuer ensuite.

Les contre-indications sont assez limitées, mais il est indiqué de surveiller très attentivement le traitement lorsqu'on emploie des doses plus fortes. Le traitement est contre-indiqué chez des sujets en état de grave anémie, chez les hémogéno-hémophiliques, chez les sujets atteints de tares graves viscérales. De toute manière, et surtout si l'on continue le traitement au-dessus de dix jours, il est indiqué de faire un examen de sang (numération globulaire et formule sanguine). La céphalée peut être combattue par l'acide acétylsalicylique, les gastralgies sont diminuées par absorption simultanée de citrate ou de bicarbonate de soude. Chez

les sujets constipés, il faut utiliser, non pas des purgatifs, mais des laxatifs de type huile de paraffine. Les autres chimiothérapies, en particulier l'or et l'arsenic, sont formellement contre-indiquées pendant l'emploi du 693.

Le mode d'emploi est très simple : les comprimés doivent être absorbés un à un au cours de la journée. Le moment de la prise, par rapport aux repas, ne semble pas avoir d'importance. Pour l'administration, il suffit de jeter le comprimé dans un quart de verre d'eau, le laisser se déliter, agiter et absorber. Comme le médicament n'a aucun goût, on peut aussi croquer le comprimé et l'avaler en buvant un demi-verre d'eau. Pour le nourrisson, écraser dans une cuiller la dose voulue et faire absorber la poudre ainsi obtenue après mélange dans du lait ou de la confiture.

III

OBSERVATIONS

Nous allons maintenant exposer les essais que nous avons pu tenter dans différents cas de pneumococcies et les résultats que nous avons obtenus.

OBSERVATION N° 1

M^{me} L..., 66 ans. Cette femme était hospitalisée à l'asile pour sénilité. Jusque-là elle n'avait eu que quelques bronchites assez légères. Le 5 mars 1939, elle entre à l'infirmerie de l'asile pour fièvre, malaise général, et toux avec expectoration purulente. A l'examen nous trouvons des râles disséminés de bronchite. La température de la malade fut, ce jour-là, 38°2 le matin et 38°9 le soir.

Dès le lendemain, donc le deuxième jour de l'entrée à l'infirmerie, la température s'élève à 39°9. La malade est beaucoup plus fatiguée. Elle présente, à l'auscultation, une diminution nette de la respiration au niveau de la base droite.

Le troisième jour, la courbe thermique subit une légère chute, mais par contre les signes physiques se précisent. Nous trouvons à la base droite une zone absolument mate, et l'auscultation nous permet de déceler une

diminution plus accentuée du murmure vésiculaire et l'apparition de bouffées de râles crépitants fins et secs, et n'apparaissant qu'à la fin de l'inspiration. Les crachats deviennent visqueux, adhérents au crachoir, finement aérés et rouillés.

Les quatrième et cinquième jours, les signes sont à peu près les mêmes, léger souffle de la base droite, la langue reste humide. Il s'agit donc d'une pneumonie droite avec état général atteint mais sans gravité excessive.

Le sixième jour, la température remonte à 40°2. C'est alors que nous décidons d'administrer le 693. Dès ce jour, nous donnons 2 gr. par 24 heures, en quatre prises de 0 gr. 50 chacune. Nous administrons concurremment de l'ouabaine par la voie intraveineuse, car le cœur lâche un peu.

Le lendemain, septième jour, la température baisse rapidement. Nous donnons encore 2 gr. de 693, en quatre prises comme la veille. Et dès le lendemain, huitième jour, toute température a disparu et ne reparaitra plus.

Nous cessons le 693, mais nous continuons l'ouabaine i.v. pendant quatre jours encore.

Dès le septième jour la malade va bien mieux. Elle tousse et crache encore un peu. Il existe bien encore une légère matité de la base droite et quelques râles humides qui persisteront encore deux ou trois jours, pour disparaître ensuite peu à peu, mais il est tout de même remarquable d'avoir obtenu en 48 heures, et avec un total de 4 grammes seulement de 693, un passage de la température de 40°2 à 36° et une transformation totale de l'état général, le tout sans le moindre signe d'intolérance.

OBSERVATION N° 2

M^{me} M., 50 ans, opérée pour cancer d'un sein depuis quinze jours; revenue dans notre service de médecine à l'Hôpital Général avec une courbe de température

qui est montée à 40° et s'y maintient en plateau. Nous examinons attentivement la plaie opératoire, mais nous n'y décelons absolument rien de suspect. Par contre, l'examen du thorax se montre beaucoup plus fructueux. Nous trouvons, en effet, une grosse submatité de la base droite. Une ponction exploratrice nous révèle un liquide citrin contenant quelques polynucléaires, mais pas de microbes. La malade est dyspnéique et, quoique sa toux ne soit pas très fréquente, elle crache abondamment et ses crachats sont aqueux et transparents. La langue est sale et l'état général est très affaibli. L'auscultation nous permet de découvrir de nombreux râles sous-crépitants, un souffle très doux et voilé, et un retentissement de la toux très étouffé. En définitive, nous pensons avoir affaire à une congestion pleuro-pulmonaire de la base droite.

Nous entreprenons, dès le quatrième jour, l'administration du 693. Nous donnons 2 grammes, c'est-à-dire quatre comprimés par jour, et nous observons, en l'espace de 24 heures, une chute à pic de la température, qui passe de 40°, puis 39°5 à 37°. Nous diminuons alors progressivement les doses de 693, soit 1 gr. 50 ou 3 comprimés, le second jour de traitement, puis 1 gr. le troisième jour, et nous arrêtons là le traitement. La température est alors stabilisée à 37° et elle ne s'en écartera plus. L'état général s'est grandement amélioré et les signes physiques, comme les signes fonctionnels disparaissent peu à peu.

Nous n'avons observé aucun symptôme d'intolérance. Il existait bien un peu d'anorexie, mais il paraît beaucoup plus vraisemblable d'en attribuer la responsabilité à l'affaiblissement de l'état général, qui était très marqué au début, plutôt que d'accuser le médicament, car, alors que le 693 était encore pris à la dose de 1 gr. par jour, l'appétit renaissait déjà et les forces revenaient.

OBSERVATION N° 3

M. M..., 54 ans, entre dans notre service de médecine générale à l'Hôpital Général, le 2 avril 1939. Il a été pris, il y a deux jours, d'un grand frisson qui a duré environ trente minutes et auquel a succédé un point de côté thoracique droit très douloureux. A partir de ce moment, il est en proie à une toux sèche, fréquente et quinteuse. Son pouls est au-dessus de 100 et sa respiration accélérée indique clairement une forte dyspnée, que l'interrogatoire confirme d'ailleurs pleinement. La pommette droite est rouge et la céphalgie constante. Nous remarquons deux ou trois petites vésicules d'herpès sur les ailes du nez. Les crachats sont rares et légèrement rouillés. Température 40°2.

L'auscultation nous révèle les signes d'une condensation pulmonaire à la base droite caractérisée par de la matité, de l'augmentation des vibrations à la toux, et de la diminution du murmure vésiculaire. Nous notons toutefois qu'il n'y a pas encore de râles.

En résumé, nous avons là le tableau clinique d'une pneumonie de la base droite qui s'annonce comme devant être à grand fracas.

Nous décidons d'employer le 693 et de commencer par une dose légèrement supérieure à 2 grammes.

Le premier jour, nous donnons 2 gr. 50, soit cinq comprimés. Le soir, la température monte encore de deux dixièmes et passe ainsi à 40°4. Mais le lendemain matin commence la chute rapide de la courbe et nous passons dès ce deuxième jour à 38°5 et à 38. Durant ce deuxième jour, le malade prend quatre comprimés, soit 2 grammes de 693. Le troisième jour, nous ne donnons plus que 1 gr. 50; mais nous constatons alors l'apparition de râles fins au niveau de la base droite et le début d'une expectoration plus abondante et rouillée. L'évolution est amorcée et nettement accélérée.

Le quatrième jour, nous donnons deux comprimés, puis un seul le lendemain, et nous en restons là.

La température est d'ailleurs stabilisée à 37° et les signes de la terminaison arrivent. Le pouls est bon, le point de côté a disparu, le malade dort la nuit, il respire mieux; ses crachats, qui sont devenus mucopurulents, diminuent progressivement et l'auscultation ne laisse plus percevoir que quelques gros râles humides.

A quelques jours de là, un examen radioscopique du malade, alors complètement rétabli, ne nous a montré qu'une très légère opacité de la base droite.

Nous croyons avoir eu affaire à une pneumonie de la base droite qui s'annonçait comme devant être particulièrement violente et que l'emploi du 693 a arrêtée net.

Aucun signe d'intolérance.

OBSERVATION N° 4

M. D..., 77 ans, hospitalisé à l'Asile pour hémiplegie. Il souffrait depuis assez longtemps de bronchite chronique. Toutefois, depuis une huitaine de jours, son état s'est aggravé, et nous le voyons à ce moment-là, le 3 janvier 1939. Il est extrêmement abattu, le facies est vultueux et la langue est sèche et noirâtre, le pouls à plus de 100, la fièvre à 39° et la dyspnée extrême. Il crache abondamment des crachats purulents et fibreux. A l'auscultation, les deux champs pulmonaires sont encombrés de râles de tous les types, mais on ne trouve pas de foyer nettement circonscrit.

Nous décidons de prescrire le 693 pendant 7 jours et de commencer par 4 comprimés par jour, soit 2 grammes.

En l'espace de trois jours, nous voyons la température passer de 39° à 37°4, puis se stabiliser autour de 37°. Les doses furent successivement de : 2 grammes par jour pendant les quatre premiers jours du traitement, puis de 1 gr. 50, 1 gr. et 0 gr. 50 pendant les

derniers jours. Soit un total de 11 grammes en 7 jours.

Dès le troisième jour de traitement, nous avons constaté, parallèlement à la chute de température, une nette amélioration de l'état général, ainsi qu'une diminution considérable et rapide de l'expectoration. La dyspnée cesse, le facies et la langue redeviennent normaux, le pouls est lent et mieux frappé, et les râles s'éteignent peu à peu.

A la fin du traitement, le malade est complètement transformé et il ne persiste qu'un peu de bronchite chronique qu'il avait déjà antérieurement.

Aucun signe d'intolérance; même pas de diminution de l'appétit, qui est au contraire rapidement revenu.

OBSERVATION N° 5

M. C..., 42 ans, entré le 19 décembre 1938 dans notre service de médecine générale à l'Hôpital Général, pour une forme pleuro-pulmonaire, et opéré depuis une quinzaine de jours d'un ulcus de la grande courbure diagnostiqué depuis assez longtemps. En somme, état général mauvais et favorable au développement d'une affection pulmonaire.

A l'examen, nous trouvons un point thoracique douloureux et surtout une dyspnée intense; la toux est assez rare; les crachats abondants, sont aqueux et transparents. L'auscultation nous révèle de petits râles secs et fins, assez semblables à la « crépitation pleurale » de Bouillaud. Ces petits râles crépitants sont d'ailleurs superficiels et inspiratoires. Il y a absence de vibrations thoraciques, au niveau de la base droite comme pour les autres signes observés à l'auscultation, et la percussion nous permet bien de délimiter une zone mate correspondant à la base droite. Depuis la veille de son arrivée, le malade a une température en plateau à 40°5 et il est très déprimé.

Devant un tel tableau clinique, nous décidons d'essayer le 693. Mais, comme l'état général est mauvais

et que le cœur faiblit, nous prescrivons, parallèlement à l'administration du 693, 5 cc. d'huile camphrée chaque jour, pendant 10 jours. Pour ce qui est du 693, nous commençons à donner 3 grammes, c'est-à-dire 6 comprimés, le premier jour, pour diminuer progressivement de 0 gr. 50 par jour, selon la technique indiquée par les auteurs qui nous a paru la meilleure.

Durant les trois premiers jours, la température est descendue peu à peu, mais en restant toutefois encore assez élevée.

Ce n'est qu'à partir du cinquième jour que nous avons eu la « chute à pic » que nous avons remarqué obtenir, plus ou moins rapidement, dans tous les cas traités. Le malade prenait alors 1 gr. de 693, et le lendemain était le dernier jour de traitement avec un seul comprimé à 0 gr. 50. Dès le dernier jour, la température s'est stabilisée à 37° et la guérison nous a paru être certaine. Nous avons continué encore quelques jours les injections d'huile camphrée. Et, malgré le grand état de faiblesse dans lequel se trouvait le malade au début du traitement, nous n'avons observé aucun signe d'intolérance.

OBSERVATION N° 6

M. S..., 69 ans, entre dans notre service dans le coma.

Le malade est cyanosé, sa température est à 37° et au-dessous. Son cœur défaille et l'état général est très mauvais. A son arrivée dans le service, le malade se trouvait dans un tel état de misère physiologique que nous désespérions de le sauver.

A l'examen, nous trouvons le tableau clinique d'une congestion pulmonaire avec un gros foyer à droite.

Nous prescrivons 20 cc. d'huile camphrée, et durant tout le traitement nous continuerons d'ailleurs à injecter 5 cc. par jour. Nous donnons également des gouttes de Coramine pour essayer de soutenir son myocarde.

Enfin, nous entreprenons en même temps l'administration du 693. Nous donnons 2 gr. par jour pendant deux jours, puis nous diminuons de 0 gr. 50 par jour jusqu'à cessation.

Le premier jour, la fièvre monte à 40°, mais dès le lendemain elle redescend à 38°, pour continuer à descendre les jours suivants et se stabiliser vers 37°. Parallèlement le foyer de congestion droite régresse, et le poulx et le cœur redeviennent à peu près normaux.

C'est alors que notre sujet fait une crise aiguë de *delirium tremens* avec hallucinations, agitation intense et tout le cortège des symptômes de la crise. Nous redonnons alors des gouttes de Coramine, nous injectons 6 milligrammes de strychnine par jour et nous reprenons le 693 pendant quatre jours car le foyer congestif droit avait été réveillé par cette crise nouvelle.

Et force fut bien de constater que cette fois, comme la première, le 693 fit merveille, et, en l'espace de trois jours, les signes pulmonaires disparurent complètement.

Les injections de strychnine furent continuées encore deux ou trois jours et tout fut désormais fini.

Le malade qui nous était arrivé moribond put repartir à pied et sans aucune fatigue.

A aucun moment il ne manifesta la moindre intolérance pour le médicament.

IV

CONCLUSIONS

De l'étude des observations que nous venons de faire, il résulte :

1° Que le 693 constitue un antibactérien puissant et qu'il paraît doué d'une certaine spécificité à l'égard du pneumocoque.

2° Que, sans pouvoir arrêter net l'évolution d'une pneumonie à la période d'état, il peut certainement la faire avorter s'il est administré à la période de début. Dans tous les cas, l'action du médicament se traduit par une baisse rapide de la température.

3° Que son administration doit être surveillée de près, si l'on ne veut s'exposer à des incidents dus non pas à l'intolérance du médicament, mais bien plutôt à des doses ne convenant pas au sujet.

En somme, ce médicament nouveau paraît promettre des résultats encore plus heureux que ceux que

nous avons déjà obtenus et, étant donné le peu de danger que présente son administration, nous devons chercher à en continuer l'utilisation thérapeutique, et ce n'est qu'à la longue que nous obtiendrons les succès à coup sûr que peut procurer un médicament dont on a une grande habitude. C'est une arme précieuse au maniement de laquelle nous devons encore nous perfectionner.

Vu : *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

Vu : *Le Président de Thèse,*
TANON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. L. E. H. WITHBY. — Chimiothérapie de la pneumococcie et des autres infections avec le (p. amino-benzène-sulfamido) pyridine. (*Lancet*, 28 mai 1938, CCXXXIV, pp. 1210-1212.)
2. G. M. EVANS et W. F. GAISFORD. — Chimiothérapie des pneumococcies et autres infections. (Lettre au *Lancet*, 4 juin 1938, p. 1305.)
3. V. E. LLOYD, D. ERSKINE et R. G. JOHNSON. — Chimiothérapie et autres infections. (Lettre au *Lancet*, 4 juin 1938, pp. 1305-1306.)
4. G. DURET. — Essais de traitement de la blennorragie sans soins locaux par un nouvel agent chimiothérapique : l' α (p. amino-phényl-sulfamido) pyridine (693). (*Société française de Dermatologie et de Syphilligraphie*, 16 juin 1938, pp. 960-966.)
5. MAXWELL TELLIN et R. OLIVER. — Un cas de pneumonie massive type III avec hépatisation massive traitée par le α (p. amino-phényl-sulfamido) pyridine. (*Lancet*, CCXXXIV, 18 juin 1938, p. 1391.)
6. G. M. EVANS et W. F. GAISFORD. — Traitement de la pneumonie avec le α (p. amino-benzène-sulfamido) pyridine. (*Lancet*, 2 juillet 1938, pp. 14-19.)

7. R. FLEMING. — L'action antibactérienne du α (p.-amino-benzène-sulfamido) pyridine sur le pneumocoque et le streptocoque *in vitro*. (*Lancet*, n° 5993, 7 juillet 1938, pp. 74-78.)
 8. I. M. CHRISTIE. — Chimiothérapie de la pneumonie. (Lettre au *Lancet*, 30 juillet 1938, p. 281.)
 9. J. C. CRUICKSMAND. — La sulfanilamide et le 693 M. et B. dans la coqueluche expérimentale de la souris. (*Lancet*, n° 5997, 6 août 1938, pp. 310-311.)
 10. F. J. T. BOUCIE. — Chimiothérapie de la blennorragie. (*British Med. Jour.*, 6 août 1938, p. 285.)
 11. A. M. MICHIE et Maurice H. WEBSTER. — Ophtalmie gonococcique traitée par le α (p. amino-benzène-sulfamido) pyridine. (*Lancet*, 13 août 1938, p. 373.)
 12. S. B. DIMSON. — Septicémie méningococcique chronique traitée par le α (p. amino-benzène-sulfamido) pyridine. (*Lancet*, 20 août 1938, pp. 424-426.)
 13. R. WIEN. — La toxicité du α (p.-amino-benzène-sulfamido) pyridine. (*Quarterly Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. XI, n° 2, 1938, pp. 217-224.)
 14. R. FLEMING. — Le pouvoir bactéricide du sang des malades recevant du α (p. amino-benzène-sulfamido) pyridine. (*Lancet*, 3 septembre 1938, CCXXXV, pp. 564-567.)
-

